

蛋白激酶 B 的研究进展*

王华祖, 龚兴国[#]

(浙江大学生命科学院, 浙江 杭州 310027)

Progress in protein kinase B

WANG Hua - zu, GONG Xing - guo[#]

(Life Science College, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

[A Review] Protein kinase B (Akt) is a Ser/ Thr kinase, which in mammals comprise three highly homologous members known as PKB α / Akt1, PKB β / Akt2 and PKB γ / Akt3. PKB is activated by hormones, growth factor and extra cellular matrix. The activation occurs downstream of PI3K. PKB phosphorylates and regulates the function of many cellular protein involved in processes that include survival, apoptosis, proliferation, glycogen metabolism and cancer progression. Although many mechanisms remains to be fully characterized, the research of PKB is thought to have a useful profect.

[关键词] 蛋白激酶 B; 细胞存活; 糖代谢

[KEY WORDS] Protein kinase B; Cell survival; Glycogen metabolism

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Ser/ Thr 激酶蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的发现已将近 10 年, 它是一种分子量约为 60 kD 的蛋白, 在磷脂酰肌醇 - 3 (羟基) 激酶 (PI3K) 等信号转导途径中起着关键作用。在多种细胞中, PKB 充当抗凋亡信号激酶的作用。此外, PKB 还在细胞存活、细胞增殖、细胞代谢、细胞凋亡等活动中扮演着关键角色。

1 PKB 的研究简史

PKB/Akt 的发现可追溯至 1977 年, 其时 Staal 等^[1]在研究一种逆转录酶病毒 (T - 8 strain from AKR/J mouse, AKT8)。他们发现, AKT8 含有一种细胞诱导的癌基因序列 Akt。在这个基因序列的 DNA 片段中发现了两种人类同源染色体: AKT1 和 AKT2。AKT1 在胃癌细胞中的扩增实验表明, 它在人类恶性肿瘤的发病机理中扮演着重要角色。Staal 等还验证了 AKT8 介导肿瘤尤其是胸腺淋巴瘤的形成。

1991 年, 人们发现了一类可归类于 Akt 的基因。

它们与已发现的 PKA 和 PKC 高度同源, 被分别命名为 PKB α / Akt1、PKB β / Akt2 和 PKB γ / Akt3。如今, 在哺乳动物细胞中也发现了这一家族 (图 1), 其成员都含有一个 N - 端 PH 域、一个激酶催化域和一个 C - 端调节域。Jones 等^[3]发现的 PKB β 1 在 C 端调节域含有 1 个约 40 个氨基酸的延伸部分, 与同样缺失 Ser473 调节位点的含有 28 个氨基酸的 PKB γ 相比, PKB γ 1 在 C - 端含有 1 个由 14 个氨基酸组成的特殊序列。V - AKT 是 PKB/Akt 在病毒中的形式。DPKB - 66 和 DPKB - 85 是从果蝇黑素原中分离出的 PKB/Akt 形式。

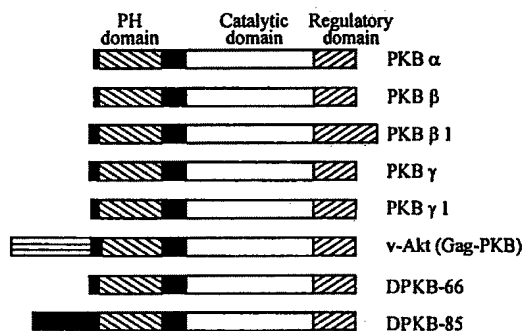


Fig 1 The domain structure of the protein kinase B (pkb) / Akt family (from Brazil et al^[2]).

图 1 PKB 的家族结构图谱图

[收稿日期] 2002 - 06 - 18 [修回日期] 2002 - 09 - 20

*[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目 (No. 396007); 浙江大学曹光彪高科技基金资助项目 (No. 171026)

[#] 通讯作者 Tel: 0571 - 87951537; Fax: 0571 - 87951358; E-mail: gongxg@mail.hz.zj.cn

2 PKB的调节

胰岛素和PI3K依赖型的生长因子能激活PKB,这一过程分两步完成:首先,PKB得到PI3K依赖的3-磷酸肌醇的刺激型产物3,4-二磷酸肌醇[PtdIns(3,4)P₂,PIP₂]和3,4,5-三磷酸肌醇[PtdIns(3,4,5)P₃,PIP₃],它们和PKB的PH域结合在一起,诱使PKB的构象发生变化;其次,PKB从胞液迁移至细胞膜,发生磷酸化并得以激活。Karine等^[4]发现,一种完整的肌动蛋白细胞骨架参与这一过程。PKB的磷酸化发生于两个特殊位点:一个是激酶域的Thr308,另一个是位于调节域的Ser473。促使Thr308磷酸化的激酶被称为3位磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶PDK1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1);使Ser473磷酸化的激酶被称为PDK2。PDK1和PKB的自动磷酸化可能与Ser473的磷酸化有关。

2.1 脂质聚集和磷酸化 PKB一旦被激活,就会发生自动磷酸化。磷酸化作用除使脂质聚集到PKB的PH域外,还调节着PKB/Akt的活性。无论是血清还是蛋白磷酸酶抑制剂都能诱使PKB的活化。活体外蛋白磷酸酶-2A(pretein phosphatase 2A, PP2A)使PKB钝化说明PKB的活性是受细胞内Ser和Thr残基的可逆磷酸化调控的。Andielkovic等^[5]利用胰岛素或类胰岛素生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)处理细胞时发现,PKB随着Thr308和Ser473的磷酸化而被激活;同时,它又能被PI3K的抑制剂渥曼青霉素和LY294002所抑制。此外,丙氨酸等氨基酸的突变也能阻遏PKB的活化。

2.2 PKB的PI3K依赖性活化 PKB的主要作用是作为PI3K的下游底物。它能被PI3K α 和PI3K β 活化,而后者又分别为Tyr激酶和G蛋白偶联受体所活化。当PI3K聚集到细胞膜上的受体旁时,它们被活化,并在3-OH位磷酸化PIP₂生成第二信使PIP₃。PIP₃的水平受PTEN等磷酸酶活动的调控,它并不能直接活化PKB,只是使PKB聚集到细胞膜,并发生构象变化,从而得以被PDK1磷酸化。

PDK1是一种Ser/Thr激酶,含有一个C-端PH域,用来连接3-磷酸肌醇。PDK1在活化环内使PKB磷酸化,从而调控进入PKB催化位点的通道。活体内这一位点(Thr308 in PKB α)的磷酸化能被3-磷酸肌醇加强。此外,该脂质不仅介导PKB(或PDK1)的构象变化,使之靠近受体磷酸化位点,而且能协同这两个蛋白在脂质微环境中的定位。PKB的活化除需要Thr308的磷酸化外,还需要Ser473的磷酸化Balendran等^[6]指出,在Thr308磷酸化后,PDK1和PKB以及一种被称为PRK-2的蛋白质片段相互

作用,转化为一种Ser473激酶(PDK2),PDK2修饰Ser473。Kroner等^[7]发现,尽管Thr308和Ser473的磷酸化一前一后相继进行,但这两个位点的磷酸化却是独立的,并无必然联系,这进一步证明了PDK2的存在。

整合蛋白激酶(integrin-linked kinase, ILK)与Ser473的磷酸化有关,但它只是一种辅助物,并不直接参与PKB的磷酸化。若用特异的阻遏物处理ILK,则Ser473的磷酸化被锁定。Chen等^[8]提出PKB的活化还需要位于活化环上的两个氨基酸残基(Y315 and Y326 in PKB α)的磷酸化。这些修饰都依赖于Src家族酪氨酸激酶。

2.3 去磷酸化与PKB活化 细胞内PKB的活化状态取决于提高PI3P水平所产生的正信号和导致去磷酸化的负信号之间的平衡。PKB磷酸酶参与这一调控的两方面。Balendran等^[6]用okadaic acid等蛋白质Ser/Thr磷酸酶的阻遏物处理细胞时,PKB的活化能抵制PI3K的阻遏作用。因此,蛋白磷酸酶PP2A能被用在处于去磷酸化的休眠细胞中抑制PKB。

PI3K活化的削弱会导致Ser473和Thr308的迅速去磷酸化,该过程还伴随有PKB活性的丧失。说明PI3K抑制磷酸酶活性同时促进PDK1的活化。用okadaic acid-sensitive磷酸酶使Ser473去磷酸化,能促使PKB差不多完全钝化^[9,10]。虽然Thr308的去磷酸化相对独立,但PDK1可能参与这一过程。

3 PKB的生物学功能

3.1 PKB与细胞存活(cell survive) PKB的第一个胞内底物糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)已阐明^[11]。在利用小脑神经细胞进行的实验中,若除去血清或IGF-1之类的生长因子,将能促使此类细胞的大量生成^[12]。此外,介导细胞存活的生长因子还需要一种不依赖于核糖体蛋白S6激酶(P70 ribosomal S6 kinase, P70S6K)的PI3K信号。Dudek等^[13]发现IGF-1介导的小脑微粒细胞的存活完全依赖于PI3K,这一过程包括PKB,但不包括P70S6K。在没有生长因子的情况下,野生型PKB的表达提高了神经细胞的存活率,而PKB阴性突变的优势表达则促进了血清的凋亡。由此可见,PKB在IGF-1介导的神经细胞存活途径中起着关键作用,从而有利于脑缺氧、脑外伤和神经官能症等脑部疾病的研究与治疗。

PKB受到生长因子的刺激后,移向细胞核^[14,15]。这表明,对基因表达进行抑制或下调可能是PKB的另一种潜在的抗凋亡控制机制。在编码Daf-16-Bfklhl1, FKHR和AFX这一家族的普通小杆线虫属优

化基因中发现了人类同源染色体,表明 PKB 能使这一家族磷酸化并钝化^[16]。而 PKB 对 Forkhead 蛋白的磷酸化作用则可以调节小细胞的分布。这一磷酸化过程存在于胞液中,可能受 14-3-3 蛋白的调节,不能介导转录的发生。

3.2 PKB 与糖代谢

①胰岛素与糖代谢 胰岛素最重要的功能是降低血糖浓度。主要发生在骨骼肌和脂肪细胞中,因为在这些组织里,糖既可被氧化也可被储存。GSK3 是 PKB 作用的首批底物之一,它调控许多细胞过程。在没有受到刺激的细胞中,GSK3 是活性的,它显著促进磷酸化作用并抑制糖元合成。胰岛素通过钝化 GSK3 并加速去磷酸化来促进糖元合成。GSK3 α 和 GSK3 β 的钝化分别通过 Ser21 和 Ser9 的磷酸化实现。PKB 的 PBK 依赖形式介导这一过程。因而,PBK、PDK-PKB 和 GSK3 形成胰岛素调节糖元合成的信号级联系统中的一个重要支路。胰岛素还能刺激骨骼肌和脂肪细胞中葡萄糖的运输,主要通过葡萄糖运输蛋白 4 (glucose transporter - 4, GLUT4) 实现。PBK 能促使 GLUT4 迁移并协同刺激葡萄糖运输。葡萄糖运输的增加主要归因于 GLUT4 不断聚集到细胞膜,而不是 GLUT4 量的增加。若向 3T3-L1 脂肪细胞中注射微量的 PKB 底物肽或相应抗体,能部分阻断

GLUT4 的迁移。但 Wang 等^[17]发现,若在 3T3-L1 中优势表达 Ser473 和 Thr308 突变为丙氨酸的负激酶形式,则内源 PKB 的类似激活受到抑制。在那些被“双氨基酸突变”感染的细胞中,PKB 的类似激活被抑制了 80%,此时,胰岛素虽然不能激活蛋白质的合成,但仍能促使 GLUT4 迁移和葡萄糖运输。这种研究差异说明,PKB 对葡萄糖运输的作用机理还有待进一步阐明。不过,Hajdich 等^[18]发现,不同细胞的葡萄糖运输所需的 PKB 激活程度不一样。Wang 等^[17]发现,内源 PKB 的激活可能不是完全被过分表达的优势负突变所抑制,那一部分剩余的活化足以促进葡萄糖的运输。胰岛素能诱使 PBK 重新定位到含有 GLUT4 的小泡,导致磷酸肌醇的定点产生,从而促进 PKB 被吸引至该小泡,进而引发下一步反应。

用胰岛素处理 3T3-L1 脂肪细胞和小鼠心肌细胞后发现,PKB β 伴随着 GLUT4 小泡一起出现。因而,在 GLUT4 的迁移过程中,激活的 PKB 磷酸化特定的 GLUT4 小泡,PDK1/PDK2 可能参与其中,但目前没有资料表明 PDK1 是和 GLUT4 一起位于细胞内的“储藏室”中。因此,在用胰岛素处理后,PKB 可能是在细胞膜上被 PDK1/PDK2 活化,然后再移至 GLUT4 小泡中,促使其迁移至细胞表面(图 2)。

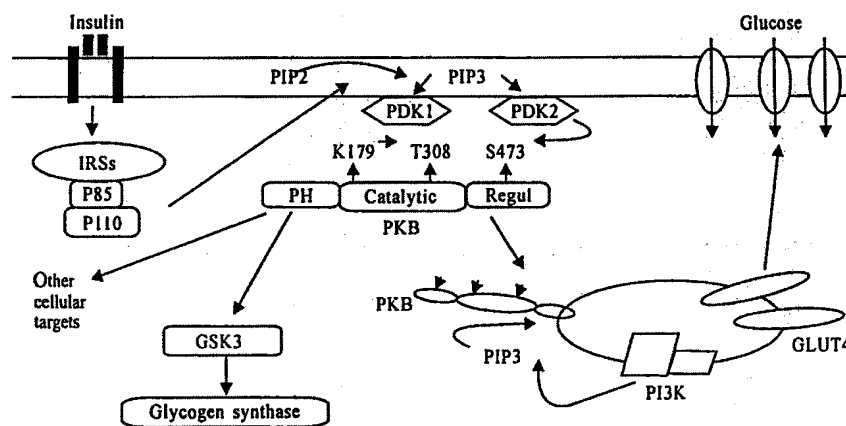


Fig 2 Proposed model outlining the role played by PKB in the hormonal regulation of glucose metabolism (from Eric Hajdich et al^[18]).

图 2 PKB 在激素调控的葡萄糖代谢中的作用

②胰岛素处理后 PKB 的调节 非典型 PKC 在胰岛素信号转导和葡萄糖运输中起着重要作用。胰岛素能诱导 PDK1 对 PKC ζ 的磷酸化以及其在 GLUT4 小泡中的重新定位。因此,Bandyopadhyay 等^[19]提出一种假设,就是 GLUT4 的迁移和随后的葡萄糖运输都需要 PKB 和 PKC ζ 的活化。但资料表明,在特定细胞中,非典型 PKC 能抑制 PKB 的活性。因此,非典

型 PKC 对 PKB 和葡萄糖运输的具体作用还有待进一步研究。

因为 PKB 的活化依赖于 PIP3 等 3-磷酸肌醇的代谢物,所以,可用脂质磷酸酶调控这一激酶。Vollenweider 等^[21]在研究 3T3-L1 脂肪细胞时发现,激素介导或过分表达 PBK 膜定位的催化亚单元都能引起 GLUT4 的迁移,但胰岛素信号途径中的含有

SH2 的肌醇磷酸酶 (Src homology 2 domain - containing inositol 5' phosphatase, SHIP) 抑制这一过程。此外, SHIP 的表达还能阻遏激素引起的膜褶皱、MAPK 的磷酸化和 DNA 的合成。

③神经酰胺在 PKB 活化与葡萄糖运输中的作用 在小鼠骨骼肌细胞和脂肪细胞中, 肿瘤坏死因子 TNF- α 能明显降低胰岛素引起的葡萄糖运输。在此过程中, 细胞膜鞘磷脂不断转化并伴随着神经酰胺的不断生成。而在抗胰岛素的小鼠骨骼肌中, 神经酰胺的水平也较高。神经酰胺能减少激素对胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 和 PKB 的激活作用。此外它还能作用于 PKB 的下游产物以及 PKB 底物。但总的来说, 神经酰胺能明显阻遏胰岛素对 PKB 的激活。这说明, 在脂肪细胞和肌细胞中, 胰岛素引起的葡萄糖水平降低有可能或至少部分是 PKB 活化降低的结果。

④氧化剂和渗透压的调控作用 氧化剂水平的增加是耐胰岛素状态下的一个显著特征。用 H_2O_2 剧烈处理细胞时, 能激活 PKB 依赖型的 PKB, 但不能促进葡萄糖运输。这可能是 H_2O_2 同时激活了 P38MAPK 途径, 而此途径被认为在 PKB 的下游某一位点阻断了胰岛素信号。当用 SB203580 来阻断促丝裂原蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径时, H_2O_2 就象胰岛素一样既激活 PKB 又促进了葡萄糖的运输。然而, 过长时间地使细胞处于高氧化剂水平下则会显著地削弱胰岛素起始阶段的信号转导, 从而导致 PKB 相当活性的丧失并减少了 GLUT4 的迁移。此外, 这一实验还同时证实了 PKB 参与葡萄糖运输的调控。

Tirosh 等^[21]发现, 渗透压性休克能阻遏 GLUT4 迁移、葡萄糖运输等过程。他们还发现, 添加山梨糖醇对胰岛素信号早期过程如活化 PKB 等没有作用, 但能阻遏 PKB 和下游 P70S6K 的磷酸化。这种高渗休克在 PKB 水平上对胰岛素信号的阻遏和前述 PKB 对葡萄糖运输的调节作用完全一致。

⑤肌动蛋白细胞骨架的作用 肌动蛋白细胞骨架在胰岛素信号传输中起着分子支架作用, 此外, 它还对肌动蛋白网的重建以及信号的通贯传输有着重要作用。当用细胞松弛素拆分肌动蛋白网时, 胰岛素引起的葡萄糖运输受到阻遏。Cristofano 等^[22]的研究表明, 这种现象可能是胰岛素活化 PKB 能力降低的结果。用标记的 PH 域探针来探查膜上 3-磷酸肌醇的生成, 发现 PKB 活化程度的降低起源于磷脂在这种刺激物介导的合成中的损耗。在体外对 PKB 进行正常的催化激活, 发现 3-磷酸肌醇的生成量同

样较低; 而在修复了肌动蛋白网的细胞中, 3-磷酸肌醇的生成量、PKB 和 GSK3 的磷酸化以及胰岛素促进葡萄糖运输的功能都得以恢复。这说明, 把 PKB 移至其脂类底物的过程需要一个完整的肌动蛋白细胞骨架。

3.3 PKB 与肿瘤 P110 编码 PKB 催化亚单元 α 的 PIK3CA 基因, 位于染色体 3q26 位。该区域在多种肿瘤中被扩增。研究表明, PKB 特别是 PKB β 和人类的肿瘤发生紧密相关。

①PTEN 一种新的肿瘤抑制蛋白, 1997 年, 三个独立的研究小组^[23]发现了一种新的肿瘤抑制基因, 这个基因位于多种肿瘤染色体部分的 10q23 区, 被命名为 PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten), 是一种具有双重特性的蛋白磷酸酶, 它在恶性胶质瘤和黑素瘤细胞系的大部分组成中都发生突变, 并能促使前列腺癌和子宫内膜癌^[22]恶化。在一些疾病中 PTEN 的胚原型突变甚至超过了 80%, 其底物是一种由 PKB 所产生的脂质, 为 PKB 的活化必需。PTEN 通过控制活化 PIP3 来调控 PKB 的活性。因此, PTEN 的突变使其丧失了调节 PKB 的能力, 使细胞增殖失去控制, 从而引起癌变。

PTEN 通过抑制细胞生长和增强对凋亡以及紊乱的感受性来抑制肿瘤^[24]。它在 D3 位使 PIP3 去磷酸化, 从而负调控 PKB 的信号转导。缺失 PTEN 的胚芽成纤维细胞的 PIP3 水平有所升高并具有基本 PKB 活性, 说明 PTEN 未激活细胞中的信号途径。肿瘤细胞系中 PKB 的活化与 PTEN 的缺失紧密相关, 相反, 若能在缺失 PTEN 的细胞中重新表达 PTEN, 则能下调 PKB 的磷酸化, 使 PKB 的细胞内底物 BAD 等的磷酸化逆转。尽管 PTEN 主要通过 PIP3 来下调 PKB, 但有实验证明还存在着其他的附加机制, 如 PTEN 对许多底物表现出的蛋白磷酸酶活性以及使 ILK 去磷酸化等。

②crbB2 - crbB3 对 PKB - PKB 的调控 随着酪氨酸激酶受体、G 蛋白偶联受体或整合蛋白的配体依赖性活化, PKB 被激活, 此外, 受体依赖性的活化也相应发生。人类肿瘤中细胞表面受体通常过分表达并处于基本活化状态, 因此, 一些下游信号就相应被激活。目前研究得最广泛的就是 crbB2 受体, 它在乳腺癌等大多数癌症中因基因扩增而得以过分表达。但 crbB2 自身对转变是无效的^[25], crbB2 是一个没有界定受体的遗传性受体, 它充当着 crb 家族其它成员的二聚化伴侣。含有异源二聚物的 crbB2 是细胞增殖、存活等多种信号途径的有效活化剂。此外, 当 crbB2 过分表达时, 基本上都伴随着 crbB3, 因为

crbB3 控制着 7 种磷酸化的酪氨酸残基,它们充当着 PI3K 调节亚单元 P85 中 SH2 域的连接位点。crbB2 - crbB3 二聚物有效调控着 PI3K - PKB 途径。

③ PKB 与软骨形成 当用胰岛素处理胚胎致癌细胞系 ATDC5 后,该细胞系分化为软骨细胞。Hidaka 等^[26]发现,该过程能引起 PI3K 的活化,生成 PIP3,促使 PKB 迁移到质膜。但这些过程均可被 PI3K 的抑制剂所阻遏。此外,这些抑制剂还完全阻断了胰岛素介导的 ATDC5 细胞向软骨细胞的分化。在没有胰岛素刺激的情况下,PKB 的体外持续活化的表达形式引起 ATDC5 细胞的软骨分化形成小瘤;myr - PKB 的负激酶突变不能引发分化的发生。

显而易见,PKB 的激酶活性为 ATDC5 细胞向软骨细胞的分化所必需。因为含有没有激酶活性的 PKB 的细胞不能分化。体外实验发现了许多 PKB 的下游底物,但这些底物是否存在于活细胞中尚未可知^[27]。这些底物包括 GSK - 3、磷酸二酯酶 3B (phosphodiesterase - 3B, PDE - 3B)、Mtor (mammalian target of rapamycin)、FKHR、FH 家族成员以及 IRS - 1 等。Hidaka 等^[26]的研究还表明,PKB 引起的蛋白磷酸化包括以上底物的磷酸化,而这些磷酸化作用将直接或间接地通过一些目前尚未阐明的蛋白质/蛋白质和/或蛋白质/DNA 间的相互作用形成软骨。

4 展望

PKB 及 PI3K/PKB 信号途径独立于 MAPK/PKC 等,与细胞的代谢、生长、凋亡和恶变紧密相关,且与 Ras、G 蛋白、PKC 等有复杂的相互作用,对此作进一步的研究无疑有广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Staal SP, Hartley JW, Rowe WP. Isolation of transforming murine leukemia viruses from mice with a high incidence of spontaneous lymphoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74 (7): 3065 - 3067.
- [2] Brazil BP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signaling: a hard Akt to follow[J]. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26 (11): 657 - 664.
- [3] Jones PF, Jakubowicz T, Pitossi, et al. Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second - messenger subfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(10): 4171 - 4175.
- [4] Peyrollier K, Hajdich E, Gray A, et al. A role for the actin cytoskeleton in the hormonal and growth - factor - mediated activation of protein kinase B[J]. *Biochem J*, 2000, 352(3): 617 - 622.
- [5] Andjelkovic M, Jakubowicz T, Cron P, et al. Activation and Phosphorylation of a pleckstrin homology domain containing protein kinase (RAC - PK/PKB) promoted by serum and protein phosphatase inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(12): 5699 - 5704.
- [6] Balendran A, Casamayor A, Deak M, et al. PDK1 acquires PDK2 activity in the presence of a synthetic peptide derived from the carboxyl terminus of PRK2[J]. *Curr Biol*, 1999, 9 (8): 393 - 404.
- [7] Kroner C, Eybrechts K, Akkerman JWN. Dual regulation of platelet protein kinase B[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27790 - 27822.
- [8] Chen R, Kim O, Yang J, et al. Regulation of Akt/PKB activation by tyrosine phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (34): 31858 - 31862.
- [9] Yamada T, Katagiri H, Asano T, et al. 3 - phosphoinositide - dependent protein kinase 1, an Akt kinase, is involved in dephosphorylation of Thr - 308 of Akt 1 in Chinese hamster ovary cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(7): 5339 - 5345.
- [10] Schubert KM, Scheid MP, Duronio V. Ceramide inhibits protein kinase B/Akt by promoting dephosphorylation of serine 473[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(18): 13330 - 13335.
- [11] Moule SK, Welsh GI, Edgell NJ, et al. Regulation of protein kinase B and glycogen synthase kinase - 3 by insulin and beta - adrenergic agonists in rat epididymal fat cells. Activation of protein kinase B by wortmannin - sensitive and - insensitive mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(12): 7713 - 7719.
- [12] D'Mello SR, Galli C, Ciotti T, et al. Induction of apoptosis in cerebellar granule neurons by low potassium: inhibition of death by insulin - like growth factor 1 and cAMP[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(23): 10989 - 10993.
- [13] Dudek H, Datta SR, Franke TF, et al. Regulation of neuronal survival by the serine - threonine protein kinase Akt[J]. *Science*, 1997, 275(5313): 661 - 664.
- [14] Andjelkovic EM, Alessi DR, Meier R, et al. Role of translocation in the activation and function of protein kinase B[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(50): 31515 - 31524.
- [15] Meier R, Alessi DR, Cron P, et al. Mitogenic activation, phosphorylation and nuclear translocation of protein kinase B[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(48): 30491 - 30497.
- [16] Brunet A, Bonni A, Zigmund MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor[J]. *Cell*, 1999, 96(6): 857 - 868.
- [17] Wang Q, Somwar R, Bilan PJ, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(6): 4008 - 4018.
- [18] Hajdich E, Litherland G, Hundal, Protein kinase B(PKB/Akt) - a key regulator of glucose transport? [J]. *FEBS Lett*, 2001, 492(3): 199 - 203.
- [19] Bandyopadhyay G, Standaert ML, Sajan MP. Dependence of insulin - stimulated glucose transporter 4 translocation on 3 - phosphoinositide - dependent protein kinase - 1 and its target

- threonine - 410 in the activation loop of protein kinase C - ζ ta[J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13(10):1766 - 1772.
- [20] Vikkebeuwer P, Clodi M, Martin SS. An SH2 domain - containing 5' inositolphosphatase inhibits insulin - induced GLUT4 translocation and growth factor - induced actin filament rearrangement[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(2):1081 - 1091.
- [21] Tirosch A, Potashnik R, Bashan N, et al. Oxidative stress disrupts insulin - induced cellular redistribution of insulin receptor substrate - 1 and phosphatidy - inositol 3 - kinase in 3T3 - L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(15):10595 - 10602.
- [22] Cristofano AD, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression[J]. *Cell*, 2000, 100(4):387 - 390.
- [23] 孙艳花, 钟雪云. PTEN 与信号转导及肿瘤[J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(3):326 - 329.
- [24] Lu Y, Lin YZ, Lapushin R, et al. The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anokis in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 1999, 18(50):7034 - 7045.
- [25] Siegel PM, Ryan ED, Cardiff RD, et al. Elevated expression of activated forms of Neu/ ErbB - 2 and ErbB - 3 are involved in the induction of mammary tumors in transgenic mice: implications for human breast cancer[J]. *EMBO J*, 1999, 18(8):2149 - 2164.
- [26] Hidaka K, Kanematsu T, Takeuchi H, et al. Involvement of the phosphoinositide 3 - kinase/ protein kinase B signaling pathway in insulin/ IGF - 1 - induced chondrogenesis of the mouse embryonal carcinoma - derived cell line ATDC5[J]. *JBCB*, 2001, 33(11):1094 - 1103.
- [27] Vanhaesebroeck B, Alessi DR. The PI3K - PDK1 connection: more than just a road to PKB[J]. *Biochem J*, 2000, 346(3):561 - 576.

《湖南中医杂志》2004 年征订启事

《湖南中医杂志》是由湖南省卫生厅主管、湖南省中医药研究院主办、本社出版的综合性中医药学术期刊。本刊近几年连续被评为全国优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊、中国中文核心期刊、湖南省优秀科技期刊、湖南省一级期刊。本刊以面向临床、面向基层为宗旨。辟有论著、经验总结、老中医经验、中医急症、学术探讨、针灸医学、中药研究、疑难杂症、医案医话、中医护理、短篇报道、单方验方、实验研究、医院管理、诊余反思、文献综述、晋升辅导等栏目,适合于从事医疗、科研、教学各个层次读者的需要。2004 年仍为大 16 开本,每期 64 页,信息量大。

本刊为双月刊,逢单月 25 日出版,国内外公开发行。每册定价 4.00 元,全年 24.00 元。欢迎到邮局直接汇款到本社订阅。

国内代号:42 - 71 国外代号:BM1102

本刊地址:湖南省长沙市麓山路 273 号湖南省中医药研究院内

邮政编码:410006

电 话:(0731)8888572 联系人:彭立忠